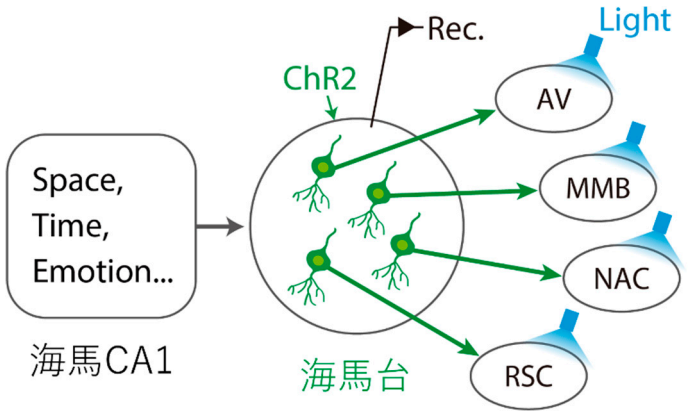
129　記憶情報の脳内伝達とその破綻のメカニズム	北西　卓磨

【目的】海馬は記憶にまつわる様々な情報を処理する脳領域だが、この多様な情報が、下流の複数の脳領域へとどのように分配されて使われるかは不明である。海馬の情報は、海馬台という出力領域を介して 4 箇所以上の脳領域へと送られる。海馬台の個々の神経細胞は、これらの投射先領域のうち一部のみに投射することから、投射先ごとに異なる情報が伝達されることが示唆される。しかし、海馬台における情報の分配の実態はこれまでまったく分かっていなかった。そこで本研究は、行動中の動物における大規模な神経活動計測と光遺伝学とを組み合わせて用いることで、海馬台から下流の複数の脳領域へとどのように情報が分配されるかを調べた。

【方法】自由行動中のラット脳における大規模細胞外計測において、活動を計測している神経細胞の投射先を同定する手法を新たに確立した。この手法により、海馬台の数十個の神経細胞の活動を一斉に計測しつつ、さらに、これらの神経細胞の投射先領域を知ることが可能になった。具体的には、ラットの海馬台に、青色光で神経細胞を活性化するチャネルロドプシン 2 と、256 点からなる多点電極とを導入し、さらに、海馬体の 4 箇所の投射先領域にはそれぞれ光ファイバを挿入した。光ファイバを介した投射先領域への光照射により、軸索終末から細胞体へと伝搬する逆行性の活動電位を生じることを指標として、個々の海馬台神経細胞の投射先領域を同定した。

【結果】上記の計測系により、ラットに複数の行動課題（空間探索課題や作業記憶課題など）を行わせた際の神経活動データを収集し、オフラインのデータ解析に供した。個々の神経細胞が持つ各種の情報（場所情報・作業記憶情報・移動速度の情報など）を定量するとともに、海馬台で観察される各種の局所電位 シータ波・リップル波などに対する発火リズム、また、各種の行動状態（課題遂行時・安静時・レム睡眠時・ノンレム睡眠時）における発火パターンを精査した。その結果、海馬台は、様々な種類の情報をノイズ耐性のある頑強な活動パターンで表現し、さらに、これらの情報を投射先の脳領域に応じて選択的に分配することが分かった。こうした結果から、海馬台は、海馬のもつ多様な情報を、頑健かつ投射先選択的に伝達するために重要な役割を果たすことが分かった。

投射先を同定した大規模活動計測による記憶情報の脳内伝達の解明



129. 記憶情報の脳内伝達とその破綻のメカニズム

北西　卓磨

大阪市立大学 大学院医学研究科 神経生理学

Key words：海馬，大規模活動計測，光遺伝学，脳領域間情報伝達

緒　言

海馬は、空間記憶に関連した様々な情報（たとえば、場所［1］、時間［2］、道順［3］、スピード［4］）を扱う脳領域である。これらの情報は、海馬で処理された後に、海馬の外部の脳領域へと伝達されて使われると想定される。しかし、多様な情報が、海馬の数ある投射先へとどのように分配されるかは分かっていなかった。海馬の情報は、解剖学的には、海馬 CA1 野から海馬台という出力領域を経由して 4 箇所以上の脳領域へと送られる［5］。海馬台の個々の神経細胞は、これらの投射先のうち一部の領域のみに投射することから、投射先ごとに異なる情報が伝達されることが示唆される。しかし、海馬台における情報の分配の実態はこれまでまったく分かっていなかった。そこで本研究は、行動中のラットにおける、大規模な神経活動計測［6，7］と光遺伝学による投射先領域の同定［8］とを組み合わせて用いることで、海馬台から下流の脳領域へとどのように情報が分配されるかを明らかにすることを目的とした。

本研究は、まず、細胞外電気生理計測において、活動を計測している神経細胞の投射先を同定する手法を確立した。ラットの海馬台に、青色光で神経細胞を活性化するチャネルロドプシンと、256 点からなるシリコンプローブ電極とを導入し、さらに、海馬体の 4 箇所の投射先領域にはそれぞれ光ファイバを挿入した。光ファイバを介した投射先領域への光照射により、軸索終末から細胞体へと伝搬する逆行性の活動電位を生じることを指標として、個々の海馬台神経細胞の投射先を同定した。この計測系により、ラットが様々な課題を行う最中に、海馬台の数十個の神経細胞の活動を一斉に計測しつつ、さらに、これらの神経細胞の投射先を知ることが可能になった。

続いて、上記の実験系を用いて、ラットに複数の行動課題（空間探索課題や作業記憶課題など）を行わせた際の神経活動データを収集した。個々の神経細胞が持つ各種の情報（場所情報・スピード・道順の情報）を定量するとともに、海馬台で観察される局所電位（シータ波・リップル波など）に対する発火リズム、また、各種の行動状態（課題遂行時・安静時・レム睡眠時・ノンレム睡眠時）における発火パターンを精査した。その結果、海馬台は、多様な情報をノイズに耐性の頑強な活動パターンで表現し、さらに、これらの情報を投射先の脳領域に応じて選択的に分配することが分かった。こうした結果から、海馬台は、海馬のもつ多種類の情報を、投射先選択的に伝達するために重要な役割を果たすことが分かった。

方法および結果

1. 海馬台神経細胞の投射パターン

海馬台は、複数の皮質・皮質下領域に投射すること、また、海馬台のなかの近位側と遠位側の神経細胞では投射先領域の違うことが知られていたが、これ以上の詳しい知見はなかった［5］。そこで、各種の解剖学的トレーシングにより、ラット背側海馬台の投射パターンを明らかにした。まず、海馬台からの順行性トレーシングを行ったところ、海馬台の神経細胞は、側坐核・帯状回・視床・内側乳頭体へと密に投射することが分かった。この結果は、過去の解剖学研究と一致していた［5］。続いて、海馬台のなかでどの位置に存在する神経細胞が、それぞれの領域へと投射するかを明らかにするため、逆行性トレーシングを行った。すると、これまでに知られていた近位側―遠位側における偏りに加えて、深層側と浅層側でも投射先領域の異なることが分かった。具体的には、視床に投射する神経細胞は、海馬台の深層に存在する一方、乳頭体に投射する神経細胞は浅層に存在した。また、側坐核に投射する神経細胞は近位に存在する

一方で、帯状回に投射する神経細胞は、遠位側の浅層に存在した。次に、これら 4 箇所の領域に投射する海馬台神経細胞の形態を、経路選択的な神経細胞の標識法［9］により調べたところ、シナプス構造である樹状突起スパインの密度が投射先領域に応じて異なることが明らかになった。こうした解剖学的な結果から、海馬台には、標的領域の異なる数種類の投射細胞が存在することが明らかとなった。

2. 海馬台における場所情報の表現と下流への伝達

前述の結果から、海馬台は、異なる投射細胞集団により、異なる情報を下流の脳領域に分配する可能性が考えられた。これまで、海馬台の神経活動については研究が進んでおらず、海馬台がその 1 シナプス上流の海馬 CA1 野とくらべて情報表現がどのように異なるかはよく分かっていなかった。さらに、海馬台からその下流へと情報がどのように分配されるかはまったく分かっていなかった。これらの点を明らかにするため、ラットに各種の空間探索課題を行わせながら、投射先を同定した大規模細胞外計測を行った。

まず、ラットが真っすぐな通路を行き来する課題（リニアトラック課題）を行う際の、CA1 と海馬台の場所情報の表現について調べた。CA1 には、動物が特定の場所にいるときに選択的に活動する神経細胞（場所細胞［1］）が多く存在した一方で、海馬台の神経細胞はより広い場所において活動する傾向があった（図 1a）。実際、空間選択性の指標であるスパイクあたりの空間情報量は、海馬台神経細胞のほうが小さかった（図 1b）。一方で、海馬台の神経細胞は、CA1 の細胞よりも顕著に高い発火頻度で活動した（図 1b）。この高い発火頻度により、海馬台の細胞は空間選択性の低さをおぎない、単位時間あたりでは CA1 細胞と同等の空間情報量を発することが分かった（図 1b）。さらに、個々の神経細胞レベルにおける情報量が、細胞集団レベルの情報表現にどのように反映されるかを知るため、神経活動から動物行動を推定するデコーディング解析を行ったところ、細胞集団レベルにおいても海馬台は CA1 と同程度の空間情報を持つことが分かった。こうした結果は、CA1 の高選択性・低発火率の表現から、海馬台の低選択性・高発火率の表現へと、場所情報を失うことなく、情報表現の様式が変換されることを示唆している。

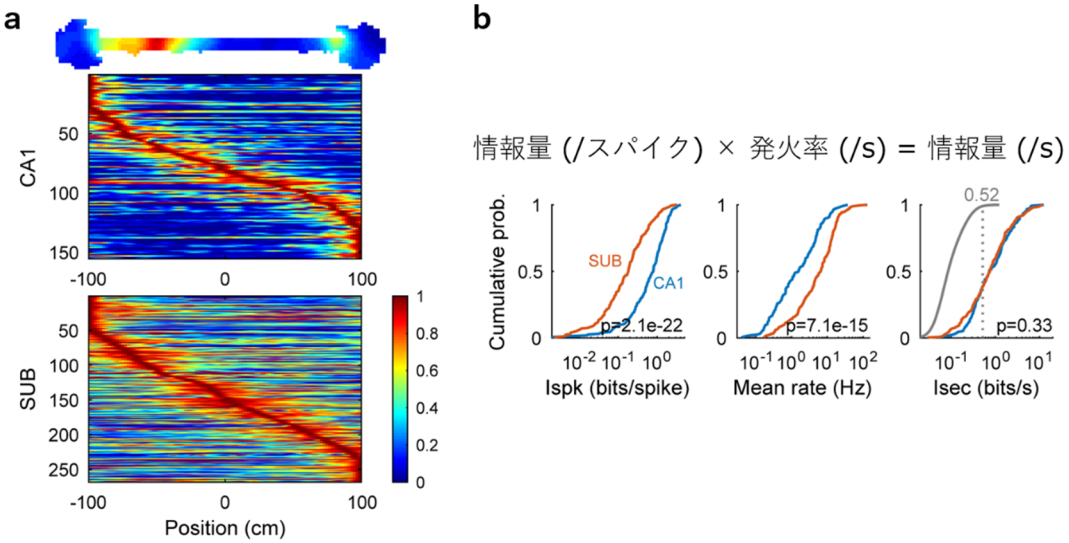


図 1. CA1 と海馬台の神経細胞の場所依存的な活動パターン

a）CA1 神経細胞（上）と海馬台神経細胞（SUB）（下）の、リニアトラック課題における動物の場所に対する発火率。暖色は高発火率を、寒色は低発火率をしめす。解析に用いたすべての細胞を縦に積み重ね、ピーク発火率の位置により細胞を並び替えてある。

b）CA1 神経細胞（青）と海馬台神経細胞（橙）の、スパイクあたりの空間情報量（左）と、平均発火率（中）、時間あたりの空間情報量（右）。

高い発火率を維持するには、より多くのエネルギーが必要となる。海馬台が、エネルギーを費やして高発火率の情報表現を維持する理由は何だろうか？発火活動に加法性ノイズ（スパイクを一定の頻度でランダムに除く、あるいは加える）を与えてから前述のデコーディング解析を行うと、CA1 のデコーディング性能は急速に劣化した一方で、

海馬台のデコーディング性能はさほど劣化しなかった。これは、海馬台の情報表現は、ノイズに対して頑健であるという長所を持つことを意味している。この高発火率でノイズに強い情報表現は、海馬台から下流の領域群へと、神経回路上のノイズに影響されることなく情報を分配するために有利にはたらくと考えられる。

続いて、海馬台から下流の脳領域へと場所情報がどのように分配されるかを調べた。単位時間あたりの空間情報量をもとに、統計的に有意な場所情報を持つ細胞（＝場所細胞）を定義したところ、場所細胞は、海馬台から各下流領域（側坐核・帯状回・視床・内側乳頭体）に投射する神経細胞集団のうち、同程度の割合を占めた。したがって、場所情報は、海馬台から下流の 4 領域へと均等に分配されると考えられる。

3. 海馬台におけるスピード情報・道順情報の表現と下流への伝達

次に、海馬台の神経細胞が、動物の移動スピードや道順の情報をどのように表現するか、それぞれオープンフィールド課題と T 迷路課題を用いて調べた。その結果、場所情報の場合と類似して、海馬台の神経細胞は、CA1 の神経細胞に比べて、スピード選択性または道順選択性は低いものの、高い発火率を持つことから、単位時間あたりでは同等、もしくは、より大きな情報量を持つことが分かった。この結果は、細胞集団レベルにおけるデコーディング解析でも裏付けられた。さらに、高発火率であることから、海馬台の情報表現は加法性ノイズに対して耐性があることも、場所情報の場合と同様であった。これらの結果から、海馬台は、場所・スピード・道順といった情報の種類によらず、高発火率でノイズ耐性の頑強な情報表現を持つと考えられた。

続いて、スピードと道順の情報が、海馬台から下流のどの領域へと伝達されるかを調べた。統計学的に有意な時間あたりの情報量を持つことを基準として、スピード細胞と道順細胞を同定したところ、スピード細胞は帯状回に投射する海馬台細胞に多く（図 2）、道順細胞は側坐核に投射する海馬台細胞に多く含まれていた。したがって、これらの情報は、情報の種類に応じて、特定の脳領域に選択的に伝達されることが分かった。

以上の結果から、海馬台は、様々な種類の情報について、ノイズ耐性の頑強な情報表現を構築し、これらの情報を下流の脳領域に均一（場所情報の場合）あるいは選択的（スピード情報と道順情報の場合）に伝達することが分かった。

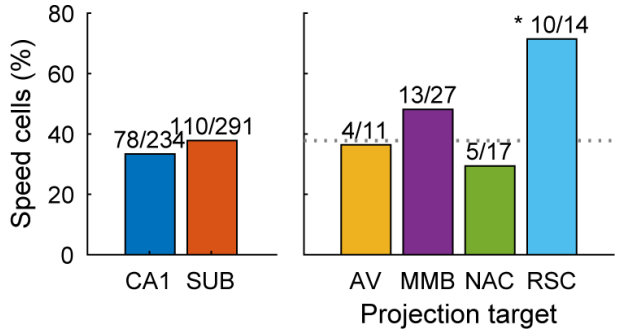


図 2. スピード情報の投射先選択的な分配
CA1 と海馬台にはスピード細胞が同程度の割合で存在した（左）。海馬台の投射細胞のうち、帯状回（RSC）に投射する神経細胞により多くのスピード細胞が含まれていた（右）。Bootstrap test、* $P<0.05$。

考　察

本研究は、海馬台が、場所・スピード・道順の情報をノイズに強い様式で頑強に表現し、さらに、これらの情報を下流の脳領域へと選択的に伝達することを明らかにした。海馬台は、海馬が処理した多様な記憶関連情報を、適切に下流に伝達するために重要な役割を果たすと考えられる。海馬台の頑強な情報表現は、高い発火率により支えられていた。海馬体の神経経路　（歯状回 → CA3 → CA1 → 海馬台）　においては、領域を経るごとに主細胞の発火率が上昇することが知られている［10］。したがって、海馬体の神経経路は、その全体を通じて、低発火率で疎な情報表現から、次第に、高発火率で密な情報表現を構築していく機能を持つのかもしれない。この海馬体神経回路を貫く統一的な情報処理の仮説については、今後のさらなる研究が必要である。

共同研究者・謝辞

本研究は、大阪市立大学大学院医学研究科神経生理学の水関健司教授、および同研究科脳神経外科学の馬場良子医師と共同で実施しました。また、福田孝一教授（熊本大学）から抗 NOS 抗体を分与いただきました。本研究に対しご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深謝いたします。

文　献

1) O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res. 1971;34(1):171-5. PubMed PMID: 5124915.

2) Pastalkova E, Itskov V, Amarasingham A, Buzsaki G. Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus. Science. 2008;321(5894):1322-7. doi: 10.1126/science.1159775. PubMed PMID: 18772431; PubMed Central PMCID: PMCPMC2570043.

3) Frank LM, Brown EN, Wilson M. Trajectory encoding in the hippocampus and entorhinal cortex. Neuron. 2000;27(1):169-78. doi: 10.1016/s0896-6273(00)00018-0. PubMed PMID: 10939340.

4) McNaughton BL, Barnes CA, O'Keefe J. The contributions of position, direction, and velocity to single unit activity in the hippocampus of freely-moving rats. Exp Brain Res. 1983;52(1):41-9. doi: 10.1007/bf00237147. PubMed PMID: 6628596.

5) Matsumoto N, Kitanishi T, Mizuseki K. The subiculum: Unique hippocampal hub and more. Neurosci Res. 2018. doi: 10.1016/j.neures.2018.08.002. PubMed PMID: 30121285.

6) Mizuseki K, Diba K, Pastalkova E, Buzsaki G. Hippocampal CA1 pyramidal cells form functionally distinct sublayers. Nat Neurosci. 2011;14(9):1174-81. doi: 10.1038/nn.2894. PubMed PMID: 21822270; PubMed Central PMCID: PMCPMC3164922.

7) Kitanishi T, Ujita S, Fallahnezhad M, Kitanishi N, Ikegaya Y, Tashiro A. Novelty-Induced Phase-Locked Firing to Slow Gamma Oscillations in the Hippocampus: Requirement of Synaptic Plasticity. Neuron. 2015;86(5):1265-76. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.012. PubMed PMID: 26050043.

8) Ciocchi S, Passecker J, Malagon-Vina H, Mikus N, Klausberger T. Brain computation. Selective information routing by ventral hippocampal CA1 projection neurons. Science. 2015;348(6234):560-3. doi: 10.1126/science.aaa3245. PubMed PMID: 25931556.

9) Kitanishi T, Matsuo N. Organization of the Claustrum-to-Entorhinal Cortical Connection in Mice. J Neurosci. 2017;37(2):269-80. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1360-16.2016. PubMed PMID: 28077707.

10) Barnes CA, McNaughton BL, Mizumori SJ, Leonard BW, Lin LH. Comparison of spatial and temporal characteristics of neuronal activity in sequential stages of hippocampal processing. Prog Brain Res. 1990;83:287-300. doi: 10.1016/s0079-6123(08)61257-1. PubMed PMID: 2392566.